

(10)日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許出願公告番号

特公平6-67853

(24) (44)公告日 平成6年(1994)8月31日

(51)Int.CLS

識別記号

序内整理番号

F-I

技術表示箇所

A 61 K 47/36

F 7433-4C

9/00

K 7929-4C

47/36

C 7433-4C

49/00

A 9164-4C

発明の数 1(全 6 頁)

(21)出願番号

特願昭61-233389

(22)出願日

昭和61年(1986)10月2日

(66)公開番号

特開昭62-181223

(43)公開日

昭和62年(1987)8月8日

(31)優先権主張番号

8514689

(32)優先日

1985年10月3日

(33)優先権主張国

フランス (FR)

(71)出願人

ラボラトワール メルク シャープ エ
ドームサブレフランス国, 75008 パリ, アヴエニュー
オシュ 8

(72)発明者

クロード マズエル
フランス国, 63200 リオム, リュ サン
ドン 119

(72)発明者

マリークレール フリティル
フランス国, 63200 リオム, メトロー
ル, ロ シヤン ベルナール 11

(74)代理人

弁理士 岡部 正夫 (外2名)

審査官 弘賀 雄二

(54)【発明の名称】 液体-ゲル相転移を起すタイプの医薬組成物

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】生理性の液体と接触せしめられる医薬組成物において、

上記組成物が未ゲル化液体形態として投与せしめられ、しかもその場でゲル化するものであつて、この組成物が液体-ゲル相転移を起こすようなタイプの少なくとも1種の多糖類を水溶液中に含有し、上記生理性の液体のイオン強度に間接する增加効果によつてその場でゲル化することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】組成物が眼科用組成物で、生理性の液体が涙液である、特許請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

【請求項3】多糖類が微生物発酵により得られるものである、特許請求の範囲第1項又は第2項記載の組成物。

【請求項4】微生物がシュードモナス・エロデアである、特許請求の範囲第3項記載の組成物。

2

【請求項5】多糖類がその基本的四糖単位として→3)

-β-D-GlcP- (1→4) -β-D-GlcNAc- (1→4) -

β-D-Glcp- (1→4) -α-L-Rhap- (-1→を有し、該単位がそのβ-D-グリコビラノシリル残基上で部分的にO-アセチル化されても又はされていなくてもよい、特許請求の範囲第1項又は第2項記載の組成物。

【請求項6】0.1~2.0重量%の多糖類を含有する、特許請求の範囲第1項~第5項のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】張性調節剤を更に含有する、特許請求の範囲第1項~第6項のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】張性調節剤がマンニトール又はソルビトールのような糖である、特許請求の範囲第7項記載の組成物。

【請求項9】治療又は診断目的用に少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する、特許請求の範囲第1項~第8

(2)

特公平6-67853

4

項のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】薬学的活性物質がチモロール又はその誘導体である、特許請求の範囲第9項記載の組成物。

【請求項11】0.1～2.0重量%の多糖類、並びに治療又は診断目的用の0.001～5重量%の少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する、特許請求の範囲第9項又は第10項記載の組成物。

【請求項12】薬学的活性物質が溶解状態にある、特許請求の範囲第1項～第11項のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】薬学的活性物質が懸滴状態にある、特許請求の範囲第1項～第11項のいずれかに記載の組成物。

【請求項14】薬学的活性物質が乳化状態にある、特許請求の範囲第1項～第11項のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】組成物が眼用組成物である、特許請求の範囲第1項～第14項のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】組成物が注射用組成物である、特許請求の範囲第1項～第14項のいずれかに記載の組成物。

【請求項17】組成物が粘膜適用用組成物である、特許請求の範囲第1項～第14項のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、イオン強度の増加効果により液体・ゲル相転移を起こすようなタイプの少なくとも1種の多糖類を水溶液中に含有する医薬組成物に関するもの。

本発明の医薬組成物は、イオン強度の増加効果により液体・ゲル相転移を起こすタイプに属する。

それらは特に生理的液体と接触せしめられる。このため、転移は、生理的液体が該組成物の彈性よりも高い弾性を有していることから、接觸時に起こる。

本発明の組成物は特に眼用に使用されるが、生成するゲルが緩徐放出機能を有するようになる在時可能形態として、皮内もしくは筋肉内注射により、又は粘膜接觸用のガレヌス(*gelatinous*)形態としても使用される。

目に投与される薬物の大半は涙液により洗なわれる：このことは特に液体処方剤の場合にあてはまる。実質的に、この涙液により、投与量のうちほんの少部分だけが数分間角膜と接觸するにすぎず、更に少量が目に浸透するだけである。

かかる欠点を克服するために、粘稠溶液、ゲル、眼軟膏又は固体眼装着物(*implant*)を用いることが知られている。

薬物放出に関する進歩は、これらガレヌス形態の使用により、特に固体接着物を使用することにより達んできたが、これらによつて処方剤中における活性元素量を大幅に減少させることができる。一方で、眼ローションによるものと匹敵する治療応答性を維持しているものの、しかし、後者はより頻繁に投与されることを常に必要とする。

これら装着物のいくつかは並散により機能する。このように、例えば、「オキュサート(OCUSERT[®])」系においては、結膜囊に卵形レンズを1週間装着すると活性元

素を並散放出させることができると、このレンズは使用後取り外さなければならず、患者において障害の原因となる。

他は溶解により機能するが、この場合は接着物が可逆性又は自己崩壊性であるため(「ラクリサート(LACRISER[®])」系)、それらの作用期間は著しく短縮される。すべての場合において、固体装着物は、多数の患者がこの装着物で代表される固体物の結膜囊への装着に対し耐えることに困難性を感じるという大きな欠点を有している。

この問題を解決するためには、室温では液体で、ヒト体温では半固体形となるガレヌス形態が使用可能である。このような放出(送達)系は米国特許4,182,373号明細書に記載されており、そこでは「ブルロニック・ポリオールズ(PLURONIC[®] pol-ols)」の使用について提案している。

これら「ブルロニック・ポリオールズ」は熱的にゲル化するポリマー類であつて、そこにおけるポリマー濃度は所望の液体・ゲル転移温度に応じて選択される。

しかしながら、市販の「ブルロニック・ポリマー類」においては、適切な堅さのゲルを得、生理的温度、即ち25℃～36℃の範囲に転移温度を維持することは困難である。

同様に、カナダ特許第1,072,413号明細書は治療剤又は他の薬剤〔ポロキサマー(poloxamer)〕を含有した系について記載しており、該系のゲル化温度は添加剤の使用により室温以上に設定されている。

熱的ゲル化系は、例えば、包装又は貯蔵中環境温度の上昇によつて投与前にゲル化する危険性をはじめとし、多くの欠点を有している。

メルク社(Merck & Co)の米国特許第4,474,751号明細書は、ゲルの熱的ゲル化に基づき薬物を放出する他の系に関するものであるが、これらの系では非常に大量のポリマー類を必要とし、しかもこれは常に目が十分に耐え得るものではない。

本発明は生理学的液体と接触せしめられる医薬組成物に関するが、該組成物は未ゲル化液体形態で投与せしめられ、しかもその場でゲル化するものであつて、該組成物は液体・ゲル相転移を起こすようなタイプの少なくとも1種の多糖類を水溶液中に含有し、上記生理学的液体のイオン強度に関する増加効果によつてその場でゲル化することを特徴とする。

本発明の好ましい医薬組成物は眼科用組成物であつて、生理学的液体は涙液である。このように、本発明は眼用組成物の投与に際してのこれら具体的な問題を克服するものである。

実際に、目に投与される前に液体形態をとる組成物は液体・ゲル相転移を起こし、したがつて目に投与されると、この場合には涙液である生理学的液体のイオン強度のために、液相からゲル相に変化する。

(3)

特公平6-67853

5

この新規な眼用組成物はいくつかの理由から堅くべきはどの有利な形態をしている。特に、涙液の存在はゲル生成を誘導するためには必要であるため、溶液が目以外に偶発的にこぼれた場合はゲル生成が起こり難くなる。更に、熱的ゲル化系とは対照的に、環境温度が上昇しても貯蔵中に溶液のゲル化が生じることがない。更に、使用されるポリマーは熱的ゲル化を伴なう系において使用されるものよりも10~100倍低い温度でゲルを生成することができる。したがつて、十分目が耐えられるのである。

最後に、これら組成物が薬学的活性物質を含有する場合は、このような放出(送達)系は、生成物の大きな生物学的利用能、持続性の活性元素濃度、及び緩徐な放出系における有利性を保持することを可能ならしめる。

更に、既にゲル化したか又は半固体の組成物の場合は、特にそれらが多く用意容器から取出されるならば、それを容積測定手段によって投与することは不可能である。再現可能な量でこれらを投与するためには、容積測定手段を用いなければならない。

本発明の組成物は、一方では、液体眼用組成物の有利性、即ち容積測定手段による活性物質の再現可能かつ正確な投与をなしうるという有利性と、他方では、堅いか又は半固体のゲル形態の系においては活性物質の放出に関して公知の有利性とを備えている。

本発明の組成物は、したがつて、単純な液体組成物に特有の活性物質の損失という欠点もなければ、固体装着物系における不快な面もなく、最後に、ゲル化したか又は半固体の組成物に伴う投与上の困難性もない。

出願会社は、イオン強度の増加効果により液体・ゲル相転移を起こし、しかも特に本発明において適切であるようなタイプの多糖類水溶液は、微生物の発酵によつて得られる多糖類溶液であることを明らかにした。

したがつて、本発明によれば、シユードモナス・エロデア (Pseudomonas elodea) 細菌により合成され、かつゲランゴム (cellulose) という名称で知られる細胞外陰イオン系ヘテロ多糖類が使用されることが好ましい。

この多糖類はケルコゼ (KELCO & CO.) で製造されており、培地及び食品産物におけるゲル化剤として既に使用されている。このヘテロ多糖類の構造は下記四図説明し、

単位：

—3) - β -D-Glcp-(1→4) - β -D-GlcpA-(1→4) - β -D-Glcp-(1→4) - α -L-Rhap-(1→4)からなり、その β -D-グルコボラノース (β -D-Glcp) 残基において一部O-アセチル化されていても又はされていなくてもよい。

天然及び脱アセチル化型のこのような多糖類の製造法は特にニュージャージー州ラークウェイのメルク社の米国特許第4,326,053号及び第4,326,052号明細書に記載されており、それらの構造はシャンソン・アンド・リンドバーグ、カルボヒドレート・リサーチ、第124卷、1983年。

第135-9頁 (JANGSON & LINDBERG, Carbohydrate Research, 124 (1983) 135-9) に特に記載されている。

本発明によれば、ゲランゴム、特に低アセチル透明品のゲランゴムである商品名ゲルライト (Gelrite[®]) として公知の製品を約0.1~約2.0重量%含有した水溶液は、低イオン強度時には粘稠であるが、イオン強度が増加した場合、即ちこの水溶液が目に投与された場合に液体・ゲル転移を起こす。ゲルの堅さはポリマー濃度を調節することによつて修正することができる。

19 ゲランゴム製品は、より高いイオン強度の液体中におかれると、液体から固相に変化する性質を有するだけではなく、本発明によれば更に2つの有利な性質をも有している。

実際に、水溶液中のゲルライトはチキントロピー (第1図) 及び熱可塑性 (第2図) を有している。

これら2つの性質は、目に投与する前に試料を振るか又はわずかに加温することによつて、その流動性の増加を可能ならしめる。

20 このように出願会社は、弱イオン水中にゲルライト0.4重量%を含有した溶液を25μl滴下することにより、ウサギの目の中でのゲル生成を証明した。

本発明の眼用組成物は、それらが様々な適用例における如く、例えば目を十分に湿润させ続けるために (乾燥眼症候群の治療) 使用することができる。

更に、本発明の眼用組成物は、治療及び/又は診断目的で与えられるいすれかの薬学的活性物質を目に投与することに特に適しているようである。したがつて、本発明は、治療又は診断目的のために少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する医薬組成物に関する。

30 薬学的活性物質としては、1種以上の薬物及び/又は1種以上の診断剤が知られている。いずれの活性物質も本発明の組成物から放出され得る。活性物質は水溶性のものから脂溶性のものまで多種類である。本発明の活性物質は本発明の多糖類水溶液において他のものよりも大きな溶解性を示す。更に、活性物質は多糖類水溶液中において懸濁状態又は溶解状態で (例えば、油滴乳剤、複合脂質物質、リボソーム) 存在することができる。したがつて、本発明は、多糖類水溶液中において溶解、懸濁又は乳化状態にある少なくとも1種の活性物質を含有する眼用組成物に関する。

本発明で使用される好ましい薬学的活性物質はチモール又はその誘導体の1種である。

チモールは単独で又は他の薬学的活性剤と組合せて使用することができる。

本発明は、好ましくは約0.1~約2.0重量%の上記多糖類及び約0.001~約5重量%の少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する眼用組成物に関する。

水性ゲランゴム溶液の量は、適切なゲル粘稠度を得、しかもこれら眼用組成物の製造プロセス中に適用される無菌操作によつて発生する損失を被うことなく保つことを可能ならしめ

50

(4)

特公平6-67853

7

8

る。

他の防腐剤も本発明の眼用組成物に含有されていてもよい。これらには、特に、目に局所適用するのに適した他のポリマー類、目に投与するのに適した値に由を調節するため少量の酸又は塩基、非イオン系強性潤滑剤、界面活性剤、細菌汚染を抑制するための薬剤、又は例えば、活性物質を溶解又は安定化させるための他の添加剤、又は处方に際して補助するいすれかの他の添加剤がある。必要であれば、例えば本発明の組成物中に含有されるイオン化活性物質のゲル誘導効果は、处方剤中に適切なイオン対形成剤を加えることによって中和することができる。

例えば、本発明のゲルライト溶液中に0.1mg/mlの塩化ベンザルコニウムを加えることにより誘導されるわずかなゲル化効果は、少量の酢酸を加えて排除することができる。出願会社は更に、本発明のゲルライト溶液が各種緩衝液及びホテンシカルイオン対形成剤のような他の处方成分と相溶性があることも証明した。

実施例中にみられるように、マンニトールは、ゲル化性を変化させることなく媒体の強性を調節するために、本発明の組成物において使用することができる。

他の強性潤滑剤、例えばソルビトール又はいすれかの糖が使用されてもよい。

目にそれらを投与するために、本発明の眼用組成物は、点眼器又は例えば所謂「オクメータ（OCULMETER®）」系のような滴下投与用のいすれかの頸用的手段により、液体形態で投与される。

本発明の組成物は、眼用ローションとして通常の方法により、目の外部における下結膜円蓋に投与することができる。

例えば、眼用組成物を約2.5mg含有した液体組成物の滴下により、約0.0025mg～約1.25mgの活性物質を投与することができる。

本発明の医薬組成物において使用される活性物質、薬物又は診断剤は、患者がかかつている病気の治療及び/又は採用が望まれる診断方法に適していることが好ましい。

例えば、患者が線内障にかかつている場合は、好ましくはチモロール又はその誘導体の1種のようなら、診断剤たる活性物質が選択される。

毒性研究ではグランゴムの改良耐性を明らかにしている：ラットによる急性経口毒性試験では、50%致死量（LD₅₀）が5000mg/kg以上であることを示し；既入した場合の急性毒性試験では、呑目濃度6.09mg/lで4時間ラットを放置しても10匹の動物群においていすれの動物の死も起こしておらず、このことは50%致死濃度（LC₅₀）が6.09mg/l以上であることを示している。

ウサギにおけるドレイズ型（DRAIZE-type）眼刺激試験では、製品が眼刺激物ではないことを示している。

これらの組成物が活性物質を含有している場合は、活性

19

20

30

40

50

物質を放出するこのような系の目的は、物質の生物学的利用能を増加せしめ、この物質の濃度を持続させることにある。

本発明の眼用組成物によつて投与することができる薬物又は診断剤としては、例えば下記のものが挙げられる：抗生物質：例えば、セホキシチン、n-ホルムアミドイルチエナマイシン及び他のチエナマイシン誘導体のようなβ-ラクタム抗生素質、テトラサイクリン類、クロラムフェニコール、ネオマイシン、カルベニシリン、コリスチン、ペニシリンG、ポリミキシンB、パンコマイシン、セファゾリン、セファロリジン、チプロリフアマイシン、グラミシシン、バシトラシン及びスルホンアミド類；ゲンタマイシン、カナマイシン、アミカシン、シノミシン及びトブラマイシンのようなアミノグリコシド抗生素質；

ナリジキシン酸及びその類縁体：例えば、ノルフルコキサシン及びフルオロアラニン/ベンチジドン抗菌剤混合物、ニトロフルサン類及びその類縁体；

抗ヒスタミン剤及びうつ血除去剤：例えば、ピリラミン、クロルフルエニラミン、テトラヒドラゾリン、アンタゾリン及びその類縁体；

抗炎症剤：例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ブレドニゾン、メチルプレドニゾロン、メドリゾン、フルオロメトロン、ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、インドメタシン、スリンダツク、その塩類及びその相当するスルフィド類、及びその類縁体；

縮瞳剤及び抗コリン作用剤：例えば、エコチオフェート、ピロカルピン、サリチル酸ワイソステグミン、ジイソプロピルフルオロホスフエート、エビネフリン、ジビバロイルエビネフリン、ネオスチグミン、ヨウ化エコチオペート、臭化デメリカリウム、塩化カルバモイルコリン、メタコリン、ベタネコール及びその類縁体；

散瞳剤：例えば、アトロピン、ホマトロピン、スコボラミン、ヒドロキシアンフェタミン、エフェドリン、コカイン、トロピカミド、フェニレフリン、シクロヘントレート、オキシフェニニウム、ユーカトロピン及びその類縁体；

目の病気及び障害の治療に使用される他の薬物：例えば、チモロール、特にそのマイレン酸塩及びR-チモロール及びチモロールもしくはR-チモロールとピロカルピンとの混合剤のような抗線内障薬物、並びに他の多くのアドレナリン作用剤及び/又は拮抗剤；エビネフリン及びエビネフリン複合体、又は重酒石酸錠、ホウ酸塩、塩酸塩及びジビベフリン誘導体のようなプロドラッグ、及びグリセロール、マンニトール、尿素のような高浸透圧性薬物；アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、2-(p-ヒドロキシフェニル)チオ-5-チオフェンスルホンアミド、6-ヒドロキシ-2-ベンゾチアゾールスルホンアミド

(5)

特公平6-67853

9

及びラビパロイルオキシ-2-ベンゾチアゾールスルホン
アミドのような炭酸脱水酵素阻害剤；

駆虫性化合物及び／又は抗原生動物化合物：例えば、イベルメクチン、ビリメタミン、トリスルファビジミシン、クリンダマイシン及びコルチコステロイド類剤；
抗ウイルス活性を有する化合物：例えば、アシクロビル、5-インド（icido）、2'-デオキシウリジン（ID-U）、アデノシンアラビノシド（Ara-A）、トリフルオロチミシン、インターフエロン及びポリI:Cのようなインターフエロン誘導剤；

抗真菌剤：例えば、アムホテリシンB、ニスタチン、フルシトシン、ナタマイシン及びミコナゾール；

麻酔剤：例えば、エチドカインコカイン、ベノキシネット、塩酸ジブカイン、塩酸ジクロニン（cyclamine）、ナエバイン、塩酸フェナカイン、ビペロカイン、塩酸プロバラカイン、塩酸テトラカイン、ヘキシリカイン、ブピバカイン、リドカイン、メビバカイン及びブリロカイン；

眼用診断剤：例えば、

a) フルオレセインナトリウムのような網膜試験用診断剤；

b) フルオレセイン及びローズベンガルのような結膜、角膜及び涙器試験用診断剤；及び

c) メタコリン、コカイン、アドレナリン、アトロ品、ヒドロキシアンフェタミン及びピロカルピンのような異常瞳孔反応試験用診断剤；

外科的補助剤用眼用剤：例えば、 α -キモトリブシン及びヒアルロニダーゼ；

キレート剤：例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）及びデフェロキサミン；

先発抑制剤及び代謝拮抗剤：例えば、メントレキセト、シクロホスフアミド、6-メルカブトプリン及びアザチオブリン；上記化合物の混合剤、例えば硫酸ネオマイシン及びリン酸デキサメタゾンナトリウムの組み合わせのような抗生素質／抗炎症剤合剤、並びにマレイン酸チモロール及びアセクリジン混台剤のような緑内障も合わせて治療するための複合物。

一般に、目が放出する裸は活性物質を含証し、しかも従来の液体溶液から授与される活性物質量を極めて急速に減少させる。

イオン強度の増加効果により液体・ゲル相転移を起こすようなタイプの多糖類を本発明に従い水溶液中に含有する組成物は、急速には希釈されず、組成物中に溶解又は懸濁された活性物質の持続的放出を可能ならしめる。

（このためには、処方剤の総イオン強度はできるだけ低く保たれていなければならない。）本発明の組成物により可能となるこの持続的滞留時間は、涙膜中における活性物質の濃度をより有効なレベルに保たせるようになる。

本発明の組成物を目にして下した後における活性物質の持

10

続的滞留を証明するための試験、更には本発明の他の特徴及び利点については、下記の本発明を説明する実施例及び図に示されている（%は重量%である）。

実施例1

単純眼用組成物

	溶液1	溶液2	溶液3
ゲルライト	0.6%	0.6%	0.2%
塩化ベンザルコニウム	0.01%	0.005%	—
マンニトール	4%	4%	—
100%にするために十分量の水	100%	100%	100%

実施例2

チモロール放出（送達）用組成物

	溶液1	溶液2	溶液3
マレイン酸チモロール	0.34%	0.65%	0.34%
ゲルライト	0.6%	0.6%	0.6%
塩化ベンザルコニウム	0.01%	0.01%	—
マンニトール	4%	4%	4%
100%にするために十分量の水	100%	100%	100%

実施例3

リン酸デキサメタゾン放出（送達）用組成物

	溶液1	溶液2	溶液3
リン酸デキサメタゾン	0.1%	0.05%	0.1%
ゲルライト	0.6%	0.3%	0.6%
塩化ベンザルコニウム	0.01%	0.01%	0.01%
マンニトール	4%	4%	4%
100%にするために十分量の水	100%	100%	100%

実施例4

目の中での活性物質の持続的存在を証明するために、本発明の組成物中に含有される活性物質の点眼後において、比較試験を実施した。

蒸留水中又は0.5%ゲルライト含有ビヒクリ中のフルオレセイン溶液を点眼後、ウサギの結膜からのフルオレセインの消失を、遠紫外線により観察した。

水溶液で処理された目では、フルオレセインは点眼後3時間も蓄積していかなかったが、ゲルライト含有ビヒクリで処理された目においては、フルオレセインは点眼後5時間も経ても残留している。

実施例5

チモロール放出（送達）用組成物

実施例2の溶液1におけるチモロール生物学的利用能に関するデータを得るために研究を実施する。非蘇醒アルビノ（Albino）ウサギの体液中におけるチモロール濃度を評価する。各々チモロール0.25%を含有したゲルライト処方剤（実施例2溶液1）及びチモプチック（Timoptic）市販溶液を1回で50μl点眼投与し、比較する。ゲルライト溶液を3粒のゲルライトポリマーの異なるロットにて調製した。

得られた結果は下記表に示されている。

(5)

特公平6-67853

11

12

体液中のチモール濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$) ゲルライト処方剤

点眼後の時間(分)	ロット 001	ロット 002	ロット 003	平均ゲルライト	$\pm \text{S.E.M.N}$
30	4.1±0.6(8)	3.0±0.3(20)	3.2±0.4(8)	3.4±0.2(36)	1.1±0.1(20)
60	2.3±0.4(8)	2.9±0.3(20)	3.0±0.2(8)	2.7±0.2(36)	0.9±0.3(16)
120	1.1±0.2(4)	1.6±0.2(18)	1.1±0.1(8)	1.3±0.03(28)	0.4±0.05(8)
180	1.0±0.2(4)	6.8±0.1(16)	6.6±0.05(8)	0.8±0.06(28)	0.3±0.04(12)

注:S.E.M.N = 平均値の標準誤差

N=試験された目の個数

本発明は上記実施例に限定されない；本発明の組成物はそれらを適用するためにすべての医薬組成物において使用され、生理学的液体と接触せしめられる。このように、本発明は更に、皮内又は筋内注射用としての注射可能な組成物及び粘膜と接触せしめるための外部局所用組成物にも関する。

【図面の簡単な説明】

第1図は、20°Cにおけるゲルライトの0.5%水溶液の流動学的性質について示すものである（剪断応力（Pa）対*

10* 剪断速度 (sec^{-1})）。

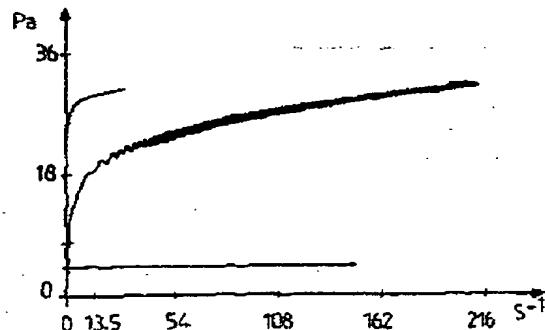
第2図は、30%希釈後における下記0.5%ゲルライト溶液の（一定の剪断速度86 sec^{-1} における（剪断応力（Pa）対温度（°C）特性を示すものである：

1) 热温水中：

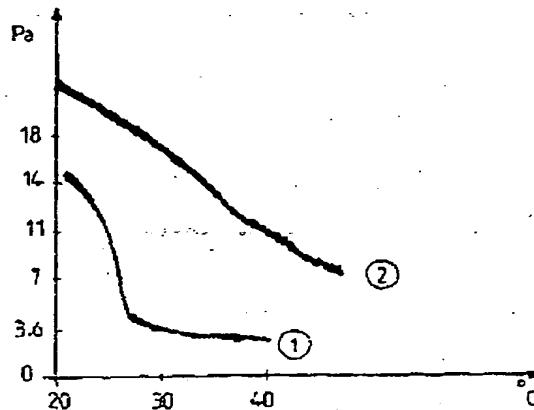
2) 模擬涙液中：

この後者の第2図2)の場合には、模擬涙液中のゲルライトの希釈による粘性の増加について示すものである。

【第1図】



【第2図】



特公平6-67853

【公報査別】特許法（平成6年法律第116号による改正前。）第64条の規定による補正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成10年（1998）3月18日

【公告番号】特公平6-67853

【公告日】平成6年（1994）8月31日

【年造号数】特許公報6-1697

【出願番号】特願昭61-233369

【特許番号】2128172

【国際特許分類第6版】

A61K 47/36	F 2433-4C
9/00	K 2329-4C
47/36	C 2433-4C
49/00	A 9454-4C

【手続補正書】

- 1 「特許請求の範囲」の項を「1 液波と接触せしめられる医薬組成物において、上記組成物が未ゲル化液体形態として投与せしめられ、しかもその場でゲル化するものであつて、この組成物が液体-ゲル相転移を起こすようなタイプの少なくとも1種の多糖類を水溶液中に含有し、上記液波のイオン強度に関する増加効果によってその場でゲル化することを特徴とする眼科用組成物。
- 2 多糖類が微生物発酵により得られるものである、特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 3 微生物がショードモナス・エロデアである、特許請求の範囲第2項記載の組成物。
- 4 多糖類がその基本的四糖単位として→3)-β-D-GlcP-(1→4)-β-D-GlcP-(1→4)-α-L-Rhap-(1→を有し、該単位がそのβ-D-グリコビラノシリル残基上で部分的にO-アセチル化されてれいても又はされていなくともよい、特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 5 0.1~2.0重量%の多糖類を含有する、特許請求の範囲第1項~第4項のいずれかに記載の組成物。

- 6 強性潤滑剤を更に含有する、特許請求の範囲第1項~第5項のいずれかに記載の組成物。
- 7 強性潤滑剤がマンニトール又はソルビトールのような糖である、特許請求の範囲第6項記載の組成物。
- 8 治療又は診断目的用に少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する、特許請求の範囲第1項~第7項のいずれかに記載の組成物。
- 9 薬学的活性物質がチモール又はその誘導体である、特許請求の範囲第8項記載の組成物。
- 10 0.1~2.0重量%の多糖類、並びに治療又は診断目的用の0.001~5重量%の少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する、特許請求の範囲第8項又は第9項記載の組成物。
- 11 薬学的活性物質が溶解状態にある、特許請求の範囲第1項~第10項のいずれかに記載の組成物。
- 12 薬学的活性物質が懸濁状態にある、特許請求の範囲第1項~第10項のいずれかに記載の組成物。
- 13 薬学的活性物質が乳化状態にある、特許請求の範囲第1項~第10項のいずれかに記載の組成物。」と補正する。